I. Die katalytische Hydrierung der beiden Oxymethylencampher-benzoate und das zweite Campheryl-carbinol

II. Versuche zur Darstellung von neuen Aminoalkoholen der Ephedrinreihe

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

MAX LENZLINGER

aus St. Gallen

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A.G.

1937

I. Die katalytische Hydrierung der beiden Oxymethylencampher-benzoate und das zweite Campheryl-carbinol

II. Versuche zur Darstellung von neuen Aminoalkoholen der Ephedrinreihe

---

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät der Universität Basel

von

MAX LENZLINGER

aus St. Gallen

BASEL

Buchdruckerei E. Birkhäuser & Cie., A.G.

1937

Genehmigt von der mathematisch-naturwissenschaftlichen Abteilung der philosophischen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *H. Rupe* und Dr. *Fr. Fichter*.

Basel, den 23. Juni 1936.

Prof. Dr. *A. L. Bernoulli*
Dekan.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Teil I der Dissertation: Separatabdruck aus Helvetica Chimica Acta, Volumen XVIII, Fasciculus Secundus, 1935.

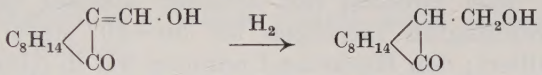
MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546701_0069

I. Die katalytische Hydrierung der beiden Oxymethylencampher-benzoate und das zweite Campheryl-carbinol.

Vor längeren Jahren schon wurde von *Rupe*, *Akermann* und *Takagi*[1]) durch katalytische Hydrierung von Oxymethylencampher der erste primäre Alkohol des Camphers erhalten: Campheryl-carbinol[2]).



Dieser Körper erwies sich als ein wertvolles Ausgangsmaterial für mehrere Arbeiten; aber wir haben uns schon früher die Frage vorgelegt, ob die Substanz optisch einheitlich sei. Denn bei der Anlagerung von Wasserstoff an die Lückenbindung des Oxymethylencamphers entsteht ein neues asymmetrisches Kohlenstoffatom, so dass zwei dia-stereoisomere Carbinole hätten auftreten können. Schon vor längerer Zeit versuchten wir durch fraktioniertes Umkrystallisieren des schön krystallisierenden Benzoylderivates des Alkoholes Aufschluss zu erhalten über das Vorhandensein von Isomeren; aber es konnte damals ein zweites Benzoylderivat nicht aufgefunden werden. Aber schon lange interessierte uns die Frage: Existiert das zweite theoretisch mögliche Isomere überhaupt, und lässt es sich darstellen?

Zur Beantwortung dieser Frage sollte folgender Weg eingeschlagen werden: in ihrer klassischen Arbeit haben *Bishop*, *Claisen* und *Sinclair*[3]) gezeigt, dass sich vom Oxymethylencampher zwei Benzoate ableiten: das eine, leicht zugängliche, das α-Derivat vom Smp. 119—120°, ist sehr beständig, das zweite, das β-Benzoat vom Smp. 91—92°, das nur unter bestimmten Vorsichtsmassregeln, unter sehr starker Kühlung, erhalten werden kann, ist sehr unbeständig; beim Erwärmen mit Spuren von Mineralsäuren wird es sogleich in die beständige Form umgelagert, ebenso beim Destillieren. Zweifellos haben wir es bei der beständigen α-Verbindung mit einer trans-Form zu tun, bei der unbeständigen β-Verbindung dagegen mit einer

[1]) Helv. **1**, 453 (1918).

[2]) Wir haben bisher diesen Körper als Camphyl-carbinol bezeichnet, möchten aber jetzt in Übereinstimmung mit der neuesten Auflage des *Beilstein* die Bezeichnung Campheryl-carbinol benützen.

[3]) A. **281**, 372 (1894).

cis-Form[1]). Es sollte nun versucht werden, diese beiden Benzoate katalytisch zu hydrieren. Wir erwarteten dann, von der trans-Verbindung zu dem lange bekannten Campheryl-carbinol, d. h. seiner Benzoylverbindung, zu gelangen; dagegen, ausgehend von der labilen cis-Verbindung, zu dem noch unbekannten gesuchten stereoisomeren Carbinol.

Katalytische Hydrierung des trans-(α)-Benzoates[2]).

45 g trans-Benzoat wurden in 250 cm³ Essigester und 250 cm³ Alkohol unter Zusatz von 10 cm³ Wasser gelöst, dazu kamen 60 g Nickelkatalysator. Nach 23-stündigem Schütteln waren 4540 cm³ Wasserstoff aufgenommen, für 1 H_2 wären 3802 cm³ nötig gewesen, für 2 H_2 dagegen 7604 cm³. Vom Katalysator wurde abfiltriert. Dieser wurde noch zweimal mit heissem Alkohol digeriert, dann wurden die vereinigten Lösungen bei 30—40° unter 16—30 mm Druck abdestilliert; den Rückstand nahmen wir in Äther auf. Dabei blieb eine erhebliche Menge einer weissen krystallinischen Masse übrig; sie bestand aus den benzoesauren Salzen von Calcium, Aluminium (aus dem Tonpulver des Katalysators) und Nickel. Aus der ätherischen Lösung wurden durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure die letzten Reste von Nickel herausgewaschen, dann wurde mit verdünnter Sodalösung geschüttelt, um die Benzoesäure vollkommen zu entfernen. Im ganzen wurden, nach Zersetzung der Metallsalze, 12,2 g Benzoesäure erhalten. Diese Hydrierung war also mit einer weitgehenden Verseifung des α-Benzoates zusammengegangen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, welches unter 12 mm Druck bei 91—92° überdestillierte, Ausbeute 13,3 g. Im Kolben blieb ein Rückstand, der 14,5 g betrug. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erwies diese Substanz sich als unhydriertes α-Benzoat vom Smp. 116—118°; es war also eine ziemlich grosse Menge des Ausgangsmateriales überhaupt nicht hydriert worden. Das Destillat wurde durch Eiskühlung teilweise fest; es wurde unter Kühlung abgesogen. Auf diese Weise wurden 7 g einer weissen, stark campherartig riechenden Substanz erhalten. Wir lösten sie in Alkohol auf, fügten Wasser bis zur Trübung hinzu und stellten in Eiskochsalzmischung; auf solche Weise konnten weisse Krystallblättchen erhalten werden, deren Schmelzpunkt bei 38—39° lag. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem schon bekannten α-Methylcampher; der Mischschmelzpunkt mit einem auf andere Weise dargestellten Präparate ergab keine Depression.

4,264 mg Subst. gaben 12,435 mg CO_2 und 4,17 mg H_2O

$C_{11}H_{18}O$ Ber. C 79,45 H 10,92%

Gef. „ 79,53 „ 10,94%

[1]) Es ist sehr merkwürdig, dass *Claisen* auf diese Isomerie gar nicht weiter eingegangen ist, er bezeichnet die beiden Benzoate nur als α- und β-Form, an einer einzigen Stelle meint er, die Verbindungen wären vielleicht Stereoisomere.

[2]) An den ersten Versuchen beteiligte sich auch Herr *H. Martin*.

Polarisation. Zur Untersuchung kam eine 10-proz. Lösung in Benzol. Die spez. Drehung für $[\alpha]_D$ ergab $-0{,}84^0$, bei einem zweiten Versuche $+1{,}58^0$, während *Minguin*[1]) für eine 10-proz. alkoholische Lösung $[\alpha]_D + 27{,}65^0$ und *Glover*[2]) für eine 5-proz. alkoholische Lösung $[\alpha]_D + 30{,}0^0$ gefunden hatte.

Oxim des Methylcamphers. 2 g Methylcampher, gelöst in 30 cm³ Alkohol, 4 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 4 cm³ heissem Wasser und 2 g feinpulverisiertes Kaliumcarbonat wurden nach 12-stündigem Stehen 4 Stunden gekocht. Nach 3 Tagen fiel auf Wasserzusatz ein Öl aus, das sich mit Wasserdampf destillieren liess; das Destillat wurde durch Eiskühlung fest und konnte aus Alkohol und Wasser unter starker Kühlung umkrystallisiert werden, Smp. 59,5—60,5°. *Glover* gibt für Methylcampher-oxim den Smp. 55° an, *Haller*[3]) dagegen 60°. Weisse Nadeln, stark und anhaltend nach Campheroxim riechend.

3,238 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N_2 (21°, 737 mm)
$C_{11}H_{19}ON$ Ber. N 7,73 Gef. N 7,58%

In 5-proz. alkoholischer Lösung besass das Oxim die Drehung $[\alpha]_D^{20} + 31{,}83^0$, *Glover* fand $+30{,}30^0$. Wurde dieses Oxim mit verdünnter Salzsäure gekocht, so entstand quantitativ Methylcampholensäure-nitril vom Sdp. 102—103° unter 12 mm Druck. Wir stellten auch das noch unbekannte Semicarbazon dar, das durch Umkrystallisieren aus heissem Alkohol in weissen Krystallen erhalten werden konnte, welche den Smp. 229,5—230° zeigten.

3,153 mg Subst. gaben 0,524 cm³ N (17°, 728 mm)
$C_{12}H_{21}ON_3$ Ber. N 18,83 Gef. N 18,74%

Es konnte durch Kochen mit 10-proz. Salzsäure glatt gespalten werden; durch Destillation mit Wasserdampf erhielten wir dann reinen Methylcampher. Um Vergleichsmaterial von Methylcampher zu gewinnen, stellten wir diesen nach mehreren andern Methoden dar: aus Methyl-camphocarbonsäure-methylester, nach *Minguin*[4]), und durch Reduktion von ω-Brom-methylcampher mit Zink-Kupferpaar und Alkohol[5]). Die auf solche Weise gewonnenen Präparate zeigten in Benzollösung für $[\alpha]_D$ die Drehung von $+0{,}23^0$; für das rote Licht war die Drehung negativ, $[\alpha]_C -1{,}47^0$. Die Kurve der Rotationsdispersion, welche daraufhin für vier Wellenlängen bestimmt wurde, begann im negativen Teil und endigte im positiven Teil, und ganz analog verhielt sich auch die Kurve der Rotationsdispersion des Methyl-camphocarbonsäure-methylesters (siehe die Kurven in Fig. 1 und 2). Es zeigte sich aber weiter, dass

[1]) C. r. **112**, 1369 (1891); Ann. chim. [7] **2**, 286 (1894).
[2]) Soc. **93**, 1292 (1908).
[3]) C. r. **156**, 1504 (1913).
[4]) Ann. chim. [7] **2**, 279 (1894).
[5]) *Minguin*, C. r. **136**, 752 (1903).

cis-Form[1]). Es sollte nun versucht werden, diese beiden Benzoate katalytisch zu hydrieren. Wir erwarteten dann, von der trans-Verbindung zu dem lange bekannten Campheryl-carbinol, d. h. seiner Benzoylverbindung, zu gelangen; dagegen, ausgehend von der labilen cis-Verbindung, zu dem noch unbekannten gesuchten stereoisomeren Carbinol.

Katalytische Hydrierung des trans-(α)-Benzoates[2]).

45 g trans-Benzoat wurden in 250 cm³ Essigester und 250 cm³ Alkohol unter Zusatz von 10 cm³ Wasser gelöst, dazu kamen 60 g Nickelkatalysator. Nach 23-stündigem Schütteln waren 4540 cm³ Wasserstoff aufgenommen, für 1 H_2 wären 3802 cm³ nötig gewesen, für 2 H_2 dagegen 7604 cm³. Vom Katalysator wurde abfiltriert. Dieser wurde noch zweimal mit heissem Alkohol digeriert, dann wurden die vereinigten Lösungen bei 30—40° unter 16—30 mm Druck abdestilliert; den Rückstand nahmen wir in Äther auf. Dabei blieb eine erhebliche Menge einer weissen krystallinischen Masse übrig; sie bestand aus den benzoesauren Salzen von Calcium, Aluminium (aus dem Tonpulver des Katalysators) und Nickel. Aus der ätherischen Lösung wurden durch Schütteln mit verdünnter Schwefelsäure die letzten Reste von Nickel herausgewaschen, dann wurde mit verdünnter Sodalösung geschüttelt, um die Benzoesäure vollkommen zu entfernen. Im ganzen wurden, nach Zersetzung der Metallsalze, 12,2 g Benzoesäure erhalten. Diese Hydrierung war also mit einer weitgehenden Verseifung des α-Benzoates zusammengegangen. Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein Öl zurück, welches unter 12 mm Druck bei 91—92° überdestillierte, Ausbeute 13,3 g. Im Kolben blieb ein Rückstand, der 14,5 g betrug. Nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol erwies diese Substanz sich als unhydriertes α-Benzoat vom Smp. 116—118°; es war also eine ziemlich grosse Menge des Ausgangsmateriales überhaupt nicht hydriert worden. Das Destillat wurde durch Eiskühlung teilweise fest; es wurde unter Kühlung abgesogen. Auf diese Weise wurden 7 g einer weissen, stark campherartig riechenden Substanz erhalten. Wir lösten sie in Alkohol auf, fügten Wasser bis zur Trübung hinzu und stellten in Eiskochsalzmischung; auf solche Weise konnten weisse Krystallblättchen erhalten werden, deren Schmelzpunkt bei 38—39° lag. Die Substanz erwies sich als identisch mit dem schon bekannten α-Methylcampher; der Mischschmelzpunkt mit einem auf andere Weise dargestellten Präparate ergab keine Depression.

4,264 mg Subst. gaben 12,435 mg CO_2 und 4,17 mg H_2O

$C_{11}H_{18}O$ Ber. C 79,45 H 10,92%

Gef. „ 79,53 „ 10,94%

[1]) Es ist sehr merkwürdig, dass *Claisen* auf diese Isomerie gar nicht weiter eingegangen ist, er bezeichnet die beiden Benzoate nur als α- und β-Form, an einer einzigen Stelle meint er, die Verbindungen wären vielleicht Stereoisomere.

[2]) An den ersten Versuchen beteiligte sich auch Herr *H. Martin*.

Polarisation. Zur Untersuchung kam eine 10-proz. Lösung in Benzol. Die spez. Drehung für $[\alpha]_D$ ergab $-0{,}84^0$, bei einem zweiten Versuche $+1{,}58^0$, während *Minguin*[1]) für eine 10-proz. alkoholische Lösung $[\alpha]_D + 27{,}65^0$ und *Glover*[2]) für eine 5-proz. alkoholische Lösung $[\alpha]_D + 30{,}0^0$ gefunden hatte.

Oxim des Methylcamphers. 2 g Methylcampher, gelöst in 30 cm³ Alkohol, 4 g Hydroxylamin-chlorhydrat in 4 cm³ heissem Wasser und 2 g feinpulverisiertes Kaliumcarbonat wurden nach 12-stündigem Stehen 4 Stunden gekocht. Nach 3 Tagen fiel auf Wasserzusatz ein Öl aus, das sich mit Wasserdampf destillieren liess; das Destillat wurde durch Eiskühlung fest und konnte aus Alkohol und Wasser unter starker Kühlung umkrystallisiert werden, Smp. 59,5—60,5°. *Glover* gibt für Methylcampher-oxim den Smp. 55° an, *Haller*[3]) dagegen 60°. Weisse Nadeln, stark und anhaltend nach Campheroxim riechend.

3,238 mg Subst. gaben 0,218 cm³ N_2 (21°, 737 mm)
$C_{11}H_{19}ON$ Ber. N 7,73 Gef. N 7,58%

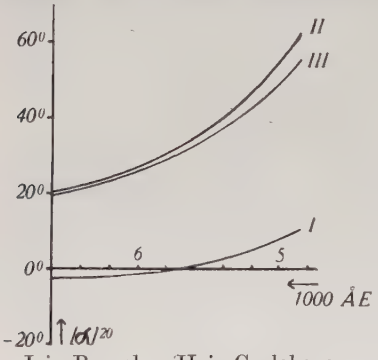
In 5-proz. alkoholischer Lösung besass das Oxim die Drehung $[\alpha]_D^{20} + 31{,}83^0$, *Glover* fand $+30{,}30^0$. Wurde dieses Oxim mit verdünnter Salzsäure gekocht, so entstand quantitativ Methylcampholensäure-nitril vom Sdp. 102—103° unter 12 mm Druck. Wir stellten auch das noch unbekannte Semicarbazon dar, das durch Umkrystallisieren aus heissem Alkohol in weissen Krystallen erhalten werden konnte, welche den Smp. 229,5—230° zeigten.

3,153 mg Subst. gaben 0,524 cm³ N (17°, 728 mm)
$C_{12}H_{21}ON_3$ Ber. N 18,83 Gef. N 18,74%

Es konnte durch Kochen mit 10-proz. Salzsäure glatt gespalten werden; durch Destillation mit Wasserdampf erhielten wir dann reinen Methylcampher. Um Vergleichsmaterial von Methylcampher zu gewinnen, stellten wir diesen nach mehreren andern Methoden dar: aus Methyl-camphocarbonsäure-methylester, nach *Minguin*[4]), und durch Reduktion von ω-Brom-methylcampher mit Zink-Kupferpaar und Alkohol[5]). Die auf solche Weise gewonnenen Präparate zeigten in Benzollösung für $[\alpha]_D$ die Drehung von $+0{,}23^0$; für das rote Licht war die Drehung negativ, $[\alpha]_C -1{,}47^0$. Die Kurve der Rotationsdispersion, welche daraufhin für vier Wellenlängen bestimmt wurde, begann im negativen Teil und endigte im positiven Teil, und ganz analog verhielt sich auch die Kurve der Rotationsdispersion des Methyl-camphocarbonsäure-methylesters (siehe die Kurven in Fig. 1 und 2). Es zeigte sich aber weiter, dass

[1]) C. r. **112**, 1369 (1891); Ann. chim. [7] **2**, 286 (1894).
[2]) Soc. **93**, 1292 (1908).
[3]) C. r. **156**, 1504 (1913).
[4]) Ann. chim. [7] **2**, 279 (1894).
[5]) *Minguin*, C. r. **136**, 752 (1903).

diese eigentümliche Erscheinung nur in Benzollösung beobachtet wird. In alkoholischer Lösung oder in einer Lösung von Cyclohexan verläuft die Kurve durchaus normal, wie folgende kleine Tabelle zeigt.



I in Benzol. II in Cyclohexan. III in Alkohol.

Fig. 1.
Rotationsdispersion des Methylcamphers.

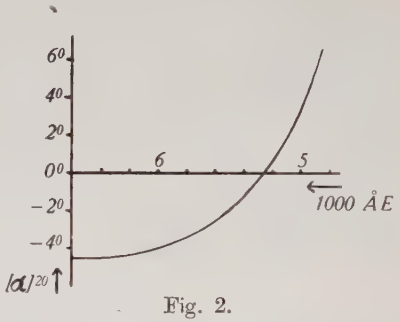


Fig. 2.
Rotationsdispersion des Methyl-campho-carbonsäure-methylesters in Benzol.

α_{20} ÅE.	—	6563	5893	5460	4861
Benzol	10%	— 2,49⁰	— 0,86⁰	+ 1,64⁰	+10,76⁰
Cyclohexan	9,92%	+20,55⁰	+29,56%	+38,69⁰	+62,35⁰
Alkohol	10,02%	+19,44⁰	+27,34⁰	+35,54⁰	+55,61⁰

Es konnte festgestellt werden, dass die Kurve der Rotationsdispersion in Benzollösung bei ungefähr 5700 Å.E. den Nullpunkt durchläuft. Wir haben es hier also mit einem höchst bemerkenswerten Einflusse des Lösungsmittels zu tun, wie er bisher wohl nur selten beobachtet worden ist[1]).

Das oben erwähnte Öl, aus dem durch Ausfrieren der Methylcampher erhalten worden war, und das durch weitere Kühlung nicht mehr zum Erstarren zu bringen war, wurde auf das Vorhandensein von Methylencampher untersucht, und zwar so, dass Bromwasserstoffgas unter Eiskühlung eingeleitet wurde. Dabei hätte sich das leicht entstehende Bromwasserstoff-Additionsprodukt bilden sollen: ω-Brom-methylcampher. Dieser Körper entstand aber nicht; dagegen schied sich merkwürdigerweise noch eine kleine Menge von Methylcampher aus.

Das vom Methylcampher abgesogene Öl, aus welchem durch Ausfrieren kein fester Körper mehr erhalten werden konnte, wurde mit Hydroxylamin-hydrochlorid und Kaliumcarbonat behandelt, wobei ein neues Oxim erhalten wurde, das nach dem Umkrystal-

[1]) Es wäre sehr interessant, diese polarimetrische Untersuchung in Lösungen von Di- und Tetra-hydrobenzol auszuführen, um stufenweise die Doppelbindungen auszuschalten.

lisieren aus eiskaltem wässrigen Alkohol den konstanten Smp. 79,5 bis 80° zeigte. Wie die Analyse ergab, lag hier das Oxim eines isomeren neuen Methylcamphers vor, es hatte den gleichen durchdringenden Geruch, wie das schon bekannte Oxim.

3,538 mg Subst. gaben 0,241 cm³ N_2 (19°, 735 mm)
4,607 mg Subst. gaben 0,317 cm³ N_2 (19,5°, 736 mm)
$C_{11}H_{19}ON$ Ber. N 7,73 Gef. N 7,70; 7,78%

Die polarimetrische Untersuchung ergab eine von der des bekannten Methylcamphers stark abweichende Drehung:

$$[\alpha]_D^{20} = -11{,}45^0; \; [\alpha]_E^{20} = -13{,}44^0 \; ^1).$$

Der Schmelzpunkt eines Gemisches des neuen Oximes mit dem früher erhaltenen schon bekannten Oxim (Smp. 59,5—60,5°) lag bei 58—68°, nach dem Durchschmelzen 57—58°. Es war uns leider nicht möglich, durch Verseifung dieses Oximes den neuen Methylcampher rein darzustellen, denn beim Kochen mit 20-proz. Salzsäure entstand daraus Methyl-campholensäure-nitril vom Sdp. 103—104° unter 11,5 mm Druck. Genau so verhält sich auch das schon bekannte Methylcampheroxim, nur war die spez. Drehung des neuen Nitriles eine ganz andere als die des schon bekannten. Während *Haller* und *Bauer*[2]) für das von ihnen zuerst dargestellte Methyl-campholensäure-nitril (ohne Lösungsmittel) $[\alpha]_D + 45^0$ fanden, erhielten wir die Drehung von $\alpha_D - 3{,}92^0$ [3]).

Mit Semicarbazid-chlorhydrat konnte aus dem Öl ein Semicarbazon gewonnen werden. Es zeigte aber den gleichen Schmelzpunkt wie das aus dem krystallisierten Methylcampher erhaltene: 229,5—230°, und der Misch-Schmelzpunkt der beiden Präparate ergab keine Erniedrigung. Ferner führte die Verseifung dieses Semicarbazones zu dem gewöhnlichen schon bekannten Methylcampher, der in alkoholischer Lösung (5-proz.) die normale optische Drehung zeigte, nämlich $[\alpha]_D + 28{,}07^0$. Um das eben beschriebene Semicarbazon ganz rein zu erhalten, war es mit Wasserdampf destilliert worden, dabei ging eine kleine Menge eines Öles über, das den Siedepunkt des Methylcamphers: 90—91° unter 11 mm Druck besass, doch wurde das Öl auch bei — 18° nicht fest. Es enthielt auch keinen Methylencampher, da es mit Bromwasserstoff nicht reagierte. Seine optische Drehung in 10-proz. alkoholischer Lösung betrug $\alpha_D + 44{,}16^0$; sie war also wesentlich höher als die des Methylcamphers. Durch die Bildung eines Semicarbazones konnte festgestellt werden, dass

[1]) α_E bedeutet die Drehung für die Wellenlänge: 5460 Å. E. (Hg-Linie).

[2]) C. r. **156**, 1504 ff. (1913).

[3]) Wegen der geringen uns zur Verfügung stehenden Substanzmenge musste die Drehung im Mikro-Polarisationsapparate ausgeführt werden. Deswegen konnte auch das spez. Gewicht nicht mit Sicherheit bestimmt werden. Trotzdem aber ist der grosse Unterschied in der Drehung unverkennbar.

immer noch Methylcampher vorhanden war. Das Öl drehte nachher etwas schwächer, $[\alpha]_D$ + 41,79°, und hatte den gleichen Siedepunkt wie vorher. Vielleicht lag hier ein Oxyd vor.

Das Resultat dieser ersten Hydrierung des trans-(α)-Benzoyl-oxymethylencamphers war also folgendes: 30% des Ausgangsmaterials wurden überhaupt nicht reduziert. Der ganze Rest wurde verseift und weiterhydriert. Nur verlief diese Hydrierung viel schwieriger und unvollkommener als die des Oxymethylencamphers selbst. Das bei der Hydrierung entstandene Carbinol gab dann 1 Mol Wasser ab und der zunächst entstandene Methylencampher wurde bis zum Methylcampher reduziert. Es ist sehr auffallend, dass bei der direkten Hydrierung des Oxymethylencamphers fast ausschliesslich Campheryl-carbinol entsteht, daneben nur wenige Prozente Methylencampher und Methylcampher. Ja, wenn nur wenig Nickelkatalysator angewendet wird, entsteht fast reines Carbinol. Wir gelangen deshalb zu der Ansicht, dass es sich bei dieser Hydrierung des trans-Benzoates vielleicht nicht bloss um eine hydrolytische Spaltung (Verseifung) handelt, sondern um eine primäre Bildung von Methylencampher unter Abspaltung von Benzoesäure. Ferner konnte mit Sicherheit das Auftreten des zweiten, dia-stereoisomeren Methylcamphers festgestellt werden durch die Gewinnung eines neuen Oximes, aus welchem ein neues Methyl-campholensäure-nitril erhalten werden konnte. Bemerkenswert ist schliesslich noch, dass Campheryl-carbinol bei dieser Hydrierung überhaupt nicht aufgefunden werden konnte.

Katalytische Hydrierung des cis-(β)-Oxymethylencampher-benzoates.

Gestützt auf die Erfahrungen, die wir bei der Reduktion des trans-(α)-Benzoates mit Nickel in wässrigen Lösungsmitteln gemacht hatten, versuchten wir nun, das cis-Benzoat wasserfrei zu reduzieren und zwar mit Palladium[1]).

10 g cis-Benzoat wurden in 350 cm³ absolutem Alkohol gelöst und mit Palladiumschwarz, welches aus einem Gramm Palladochlorid dargestellt worden war[2]), unter Atmosphärendruck und bei Raumtemperatur hydriert. Nach 23 Stunden kam die Wasserstoffaufnahme zum Stillstand, als 1090 cm³ Wasserstoff aufgenommen worden waren (Ber. 845 cm³). Der Alkohol wurde im Vakuum bei 30—35° abgedampft. Das zurückbleibende Öl lieferte nach längerem Stehen im Vakuumexsikkator bei 0° etwa 30—35% vom angewandten Ausgangsmaterial an weissen Krystallen, (3,4 g), welche nach dem Umkrystallisieren aus wässrigem Alkohol bei — 10° längliche, feine, dünne Blättchen bildeten, oft von regelmässiger rechteckiger Form, vom Smp. 42—43°.

[1]) Unser Nickelkatalysator arbeitet nur in Gegenwart von Wasser gut.

[2]) *Willstätter* und *Waldschmidt-Leitz*, B. **54**, 123, 137 (1921).

4,421 mg Subst. gaben 12,22 mg CO_2 und 3,025 mg H_2O

$C_8H_{22}O_3$ Ber. C 75,48 H 7,75%

Gef. „ 75,38 „ 7,66%

Wie die Analyse zeigt, lag hier das gesuchte neue Benzoyl-campheryl-carbinol vor, dies bestätigte auch die polarimetrische Untersuchung; sie ergab $[\alpha]_D^{20} + 58{,}00^0$, $[\alpha]_E^{20} + 70{,}46^0$. (Das von uns schon vor längerer Zeit untersuchte Benzoylderivat des schon bekannten Campheryl-carbinols zeigt die Drehung $[\alpha]_D + 29{,}14^0$.) Die Drehungen sind in 10-proz. Benzollösung genommen worden. Das neue Benzoylderivat ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Mischt man gleiche Teile des α- und β-Benzoates, so beobachtet man zwei Schmelzpunkte: einen bei 42° und einen bei 69°.

Das nach dem Ausfrieren des neuen β-Benzoates zurückbleibende Öl wurde in Äther aufgenommen und mit Sodalösung durchgeschüttelt. Auf diese Weise konnte in ziemlich reichlicher Menge Benzoesäure aufgefunden werden. Da eine Hydrolyse in ganz wasserfreiem Lösungsmittel unwahrscheinlich erschien, so musste angenommen werden, dass Benzoesäure abgesplittert wurde unter Bildung von Methylencampher. Dies konnte in der Tat bewiesen werden; denn aus 2 g des Öles konnten durch Einleiten von Bromwasserstoffgas in eine Lösung in Eisessig 0,25 g eines festen Körpers isoliert werden, der nach dem Umkrystallisieren aus heissem Alkohol bei 63—64° schmolz. Es war ω-Methylcampherbromid, der Schmelzpunkt eines Gemisches mit einem älteren Präparate erlitt keine Depression.

5,236 mg Subst. gaben 3,99 mg AgBr

$C_{11}H_{17}OBr$ Ber. Br. 32,61 Gef. Br. 32,43%

Die Menge dieses Bromides entspricht ungefähr 0,17 g Methylencampher.

Verseifung des neuen β-Benzoates zum β-Campheryl-carbinol. Wir hatten schon früher die Erfahrung gemacht, dass das α-Benzoat (Benzoat des α-Campheryl-carbinoles) sehr schwer verseifbar ist. Es war zu befürchten, dass sich das neue Benzoat ähnlich verhalten würde; doch verlief glücklicherweise die Verseifung ziemlich leicht.

5 g des β-Benzoates wurden, in 35 cm³ Alkohol gelöst, mit 10 cm³ 25-proz. Schwefelsäure während 20 Stunden zum Sieden erhitzt. Auf Zusatz von Wasser schied sich ein Öl aus; es wurde in Äther aufgenommen und mit Sodalösung gewaschen, aus welcher 0,5 g Benzoesäure isoliert werden konnten. Nach dem Verjagen des Äthers blieb ein Öl zurück, das neue Carbinol, welches bei 147—148° unter 12 mm Druck destillierte, in einer Ausbeute von 1,8 g. Daneben gingen als Vorlauf 1,3 g Benzoesäure-ester über bei 93°. Der rohe Alkohol wurde mit gepulvertem Calciumchlorid

verrieben und die nach eintägigem Stehen im Exsikkator harte Masse rasch pulverisiert und mit trockenem Benzol gewaschen; dann wurde mit Wasser zersetzt und ausgeäthert. Das reine neue β-Campheryl-carbinol siedete ganz einheitlich unter 13 mm Druck bei 146,5—147,5° ohne Vorlauf und ohne einen Rückstand zu hinterlassen.

5,236 mg Subst. gaben 13,905 g CO_2 und 4,74 mg H_2O

$C_{11}H_{18}O_2$ Ber. C 72,47 H 9,96%

Gef. „ 72,43 „ 10,13%

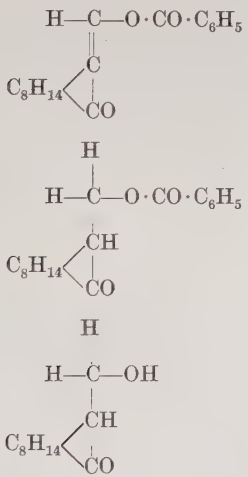
Die Polarisation gab folgendes Ergebnis: $d_4^{20} = 1{,}0505$, $[\alpha]_D^{20} + 35{,}93°$, $[\alpha]_E^{20} + 45{,}01°$ (α-Campheryl-carbinol hat $[\alpha]_D^{20} + 62{,}22°$).

Es blieb nun noch übrig, zu untersuchen, ob das neue β-Campheryl-carbinol wirklich einheitlich war; denn bei der Verseifung des Benzoylesters hätte ja eine mehr oder weniger weitgehende Umlagerung in die α-Form vor sich gehen können. Dies konnte aber leicht ermittelt werden: das neue Carbinol wurde benzoyliert, dann musste, wenn keine Veränderung bei der Verseifung eingetreten war, das ursprüngliche Benzoylderivat wieder erhalten werden. Und dies war in der Tat auch der Fall. Die Benzoylierung wurde in üblicher Weise in Pyridin mit Benzoylchlorid ausgeführt. Nach 2-stündigem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und abwechselnd mit ganz verdünnter Natronlauge und verdünnter Salzsäure und Soda durchgeschüttelt. Das so gewonnene Benzoylderivat krystallisierte genau in der gleichen Weise wie das ersterhaltene und schmolz wie dieses bei 42—43°; der Schmelzpunkt des Gemisches ergab keine Depression. Polarisation in 10-proz. Benzollösung ergab $[\alpha]_D^{20} + 58{,}80°$. Die gefundene spez. Drehung ist etwas höher als die des ursprünglichen Hydrierungsproduktes. Zweifellos war es durch die Darstellung aus ganz reinem Carbinol noch etwas reiner geworden; das neue Carbinol war demnach sterisch rein und einheitlich. Eine Umlagerung bei der Verseifung konnte nicht stattgefunden haben, denn dann hätte das Benzoylderivat eine geringere Drehung besitzen müssen, da das Benzoyl-α-campheryl-carbinol bedeutend schwächer dreht.

trans(α)-Reihe	cis(β)-Reihe
Benzoyl-oxymethylencampher Smp. 119—120° $[\alpha]_D = + 140{,}68°$	Benzoyl-oxymethylencampher Smp. 91—92° $[\alpha]_D + 161{,}89°$
Campheryl-carbinol Sdp. $_{11\ mm}$ 143—144° $[\alpha]_D + 62{,}22°$ $d_4^{20} = 1{,}0502$	Campheryl-carbinol Sdp. $_{11\ mm}$ 143—144° $[\alpha]_D + 35{,}93°$ $d_4^{20} = 1{,}0505$
Benzoyl-campheryl-carbinol Smp. 95—97° $[\alpha]_D + 29{,}14°$	Benzoyl-campheryl-carbinol Smp. 42—43° $[\alpha]_D + 58{,}80°$

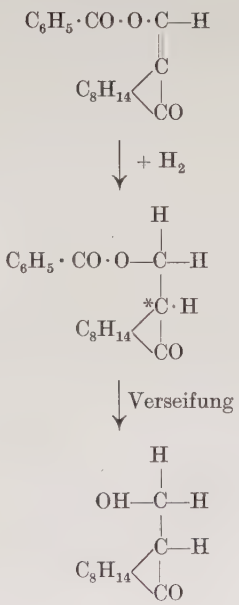
Es war also gelungen, durch katalytische Hydrierung des cis-(β)-Benzoates des Oxymethylencamphers ein neues Benzoylderivat zu erhalten, dessen Verseifung uns das zweite, dia-stereoisomere Campheryl-carbinol lieferte. Es wäre nun sehr naheliegend — ausgehend von der trans- und cis-Form der beiden Oxymethylencampherbenzoate — im Sinne des folgenden Schemas die Konfiguration der beiden Campheryl-carbinole sicher festzulegen und mit der Formel der Benzoate genetisch zu verbinden. Dafür spricht die Tatsache, dass, wie das fast immer der Fall ist, die β-(cis)-Verbindung eine schwächere Drehung besitzt als das α-(trans)-Carbinol, unsere Ableitung könnte also richtig sein. Aber natürlich lässt sich das mit Sicherheit nicht feststellen; denn es hängt alles davon ab, wie das neue asymmetrische Kohlenstoffatom bei * konfigurativ gestaltet wird oder wie man sich die Anlagerung des Wasserstoffes an die Doppelbindung denkt.

trans(α)-Reihe



altes (α)-Campheryl-carbinol; in der α-Reihe konnte das Campheryl-carbinol nur durch Hydrierung des Oxymethylencamphers erhalten werden, und nicht durch Reduktion des Benzoylderivates.

cis(β)-Reihe



neues (β)-Campheryl-carbinol

Katalytische Hydrierung des trans-(α)-Benzoates des Oxymethylencamphers mit Palladium. Es sollte nun versucht werden, auch das trans-Benzoat in wasserfreiem Alkohol mit Palladium zu reduzieren, um die weitgehende Verseifung, wie wir sie bei der Verwendung von Nickel und wässrigem Alkohol gefunden hatten, zu vermeiden. Die Reduktion wurde unter genau denselben Bedingungen ausgeführt, wie die des cis-Benzoates. Sie

verlief aber sichtlich langsamer als jene (siehe die Kurventafel in Fig. 3); denn nach 23-stündigem Schütteln waren nur 970 cm^3 Wasserstoff aufgenommen worden. Die Aufarbeitung des Reduktionsproduktes, eines Öles, geschah vermittelst Ausfrierens usw., wie oben geschildert. Dabei wurde eine erhebliche Menge von dem neuen β-Benzoat erhalten, ca. 30% vom angewandten Ausgangsmaterial, Smp. 42—43°, der Misch-Schmelzpunkt mit dem früher erhaltenen β-Benzoat erlitt keine Depression. Ebenso besass es dieselbe optische Drehung $[\alpha]_D^{20} = 58{,}21°$, 10-proz. Lösung in Benzol.

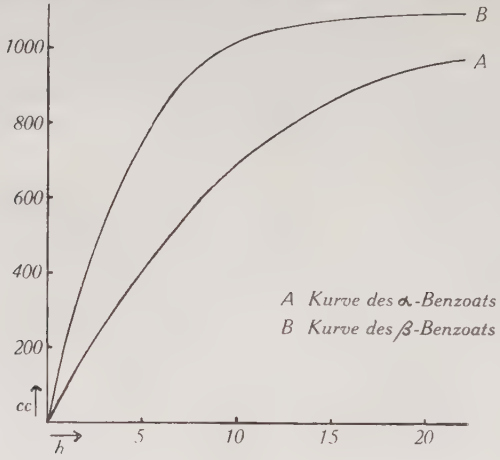


Fig. 3.
Vergleichshydrierungen.

Daneben konnte beim Umkrystallisieren aus eiskaltem verdünnten Alkohol eine sehr kleine Menge eines bei 75—76° schmelzenden Körpers erhalten werden. Das war wahrscheinlich unreines α-Benzoyl-campheryl-carbinol, seine optische Drehung in Benzollösung betrug 54,80°, sie liegt also zwischen den Drehungen der α- und der β-Verbindung (29,14° und 58,80°). Die nicht hydrierten Benzoate drehen viel stärker. Die quantitative Auswertung dieser Messung ergab einen Anteil des α-Benzoyl-campheryl-carbinoles von etwa 3—4% des Ausgangsmaterials.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das (unverseifte) trans-(α)-Benzoat des Oxymethylencamphers schwierig und nur ganz unvollkommen hydriert wird. Ein grosser Teil wird in die cis-(β)-Form umgewandelt und an diese erst wird dann Wasserstoff angelagert, daneben wird etwas Benzoesäure abgespalten und Methylencampher gebildet. Die katalytische Hydrierung des trans-Benzoyl-oxymethylencamphers zum Benzoyl-(α)-campheryl-carbinol gelingt also, wenigstens unter den von uns gewählten Versuchsbedingungen, kaum.

Da wir nun das zweite, stereoisomere Benzoyl-campheryl-carbinol genau kennen gelernt hatten, unterwarfen wir noch einmal eine grössere Menge des durch Benzoylieren von α-Campheryl-carbinol — aus Oxymethylencampher durch Nickelhydrierung erhalten — dargestellten Benzoylderivates der fraktionierten Krystallisation aus Alkohol. Dabei fanden wir in den allerletzten Mutterlaugen eine winzige Menge, 0,1—0,2 g, des bei 42—43° schmelzenden β-Derivates, wir schätzen deshalb die Menge des dia-stereoisomeren β-Campheryl-carbinols im Hydrierungsprodukte des Oxymethylencamphers auf ca. 1%. Ob diese Menge eine konstante ist, oder ob sie je nach der Art der Reduktion des Oxymethylencamphers verschieden gross ist, lässt sich zur Zeit noch nicht feststellen.

Die oben beschriebenen Ergebnisse der katalytischen Reduktion der beiden stereoisomeren Benzoate des Oxymethylencamphers stimmen im allgemeinen gut mit den bisher gemachten Erfahrungen überein. Der erste, der die katalytische Hydrierung geometrisch isomerer Säuren studierte, war *Paal*[1]). Er konnte zeigen, dass fast in allen Fällen die cis-Formen rascher hydriert werden als die trans-Formen. In neuerer Zeit hat *Ott*[2]) in einer Reihe von sehr bemerkenswerten Arbeiten die katalytische Hydrierung von ungesättigten Verbindungen studiert. Er kam zu dem Ergebnisse, dass die cis-Formen immer die energiereicheren sind. Die Hydrierung wird deshalb bei ihnen mit grösserer Geschwindigkeit verlaufen als bei den trans-Formen. Bei den trans-Formen hängt das Resultat der Bildung der meso- oder der racem-Form sehr von der Reaktionsgeschwindigkeit ab. Der Verlauf der Additionsvorgänge bei der Äthylenbindung ist abhängig von dem Energieunterschiede der beiden angewandten cis- und trans-Verbindungen und von der Reaktionsgeschwindigkeit des Additionsvorganges. In einer vor kurzem erschienenen interessanten Arbeit haben *Read* und *Johnston*[3]) die beiden stereoisomeren Carveole beschrieben, eine trans- und eine cis-Form, welche direkt mit unseren beiden Carbinolen verglichen werden können, auch dort dreht die cis- schwächer als die trans-Verbindung. Auch diese Autoren sind der Ansicht, bei der Hydrierung der energiereicheren cis-Form entstehe fast ausschliesslich die energiereichere Mesoform.

[1]) B. **60**, 1221 (1927); B. **63**, 766 (1930); C. **1927**, II. 62.
[2]) B. **61**, 2119, 2124 (1928); vgl. *Lebedew*, C. **1925**, I. 1971; *Kern*, C. **1925**, II. 170.
[3]) C. **1934**, I. 3340.

II. Versuche zur Darstellung von neuen Aminoalkoholen der Ephedrinreihe.

Bei der Hydrierung von Oxymethylenbenzylcyanid mit Nickel und Wasserstoff unter erhöhtem Druck und erhöhter Temperatur wurde neben α-Amino-β-phenyl-propan (I) eine geringe Menge einer zweiten Base, vermutlich eines Oxyamins, gefunden[1]). Die Annahme lag nahe, dass es sich dabei um das der Formulierung nach normale Reduktionsprodukt des Oxymethylenbenzylcyanids, um Amino(1)-phenyl(2)-propanol(3) (II) handeln könnte.

I $C_6H_5—CH(CH_3)—CH_2NH_2$ II $C_6H_5—CH(CH_2OH)—CH_2NH_2$

Die Wiederholung der Versuche bestätigte, dass unter den oben erwähnten Bedingungen statt des erwarteten Carbinols durch Wasserabspaltung und weiter fortschreitende Hydrierung das Methylderivat entstand.

Wir wollten nun diesen Reaktionsverlauf auf folgenden Wegen umgehen: Die Hydrierung des Oxymethylenbenzylcyanids wurde mit Palladium und Wasserstoff in Alkohol mit einem Zusatz von konzentrierter Schwefelsäure versucht[2]). Der Wasserstoffverbrauch betrug aber nur 25 % der berechneten Menge. Auch die Hydrierung in Eisessig führte zu keinem Resultat. Es wurde überhaupt kein Wasserstoff aufgenommen, während bei Schwefelsäurezusatz der Oxymethylenrest zum Teil abgespalten wurde. Auch Versuche mit Nickelkatalysator nach *Raney*[3]) blieben erfolglos.

In Übertragung der bei der Hydrierung des Benzoyloxymethylencamphers gemachten Erfahrungen[4]) wurde das Oxymethylenbenzylcyanid benzoyliert und das Benzoat Hydrierungsversuchen mit Palladium und Wasserstoff unterworfen.

In Alkohol oder Eisessig wurde kein Wasserstoff aufgenommen. In Eisessig mit einem Zusatz von konz. Schwefelsäure aber konnte eine Wasserstoffaufnahme von 80 –90 % der berechneten Menge festgestellt werden. Die Aufarbeitung des Hydrierungsproduktes ergab eine Base, die unter 10,5 mm zum grössten Teil bei 86 –89°

[1]) *Keller*, Diss. Basel 1935 pag. 47.

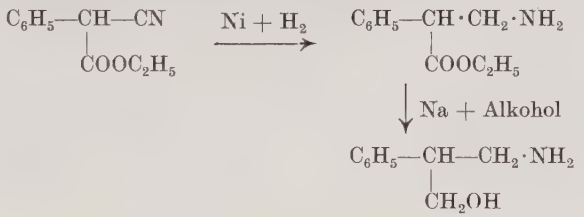
[2]) *Hahn, Schalles*, B. **67**, 1491 (1934): das zu reduzierende Nitril wird während der Reduktion in Eisessiglösung langsam zu dem in Eisessig und 1—2 cm³ konz. Schwefelsäure suspendierten Palladium zugetropft.

[3]) *Covert, Adkins*, Am. Soc. **54**, 4116 (1932); *Dupont*, Bl. (5) **3**, 1021 (1936).

[4]) *Rupe, Lenzlinger*, Helv. **18**, 255 (1935), und I. Teil der vorliegenden Dissertation.

destillierte und sich als Amino(1)-phenyl(2)-propan erwies, das schon bei der Reduktion von Oxymethylenbenzylcyanid mit Nickel und Wasserstoff unter Druck erhalten wurde. Das Benzoylderivat der Base schmolz bei 85—86° [1]). Aus den Destillationsrückständen konnte eine sehr geringe Menge eines aus Wasser schön krystallisierenden Körpers vom Smp. 89—90° gewonnen werden. Die Analyse stimmte auf das erwartete Benzoylderivat des Amino(1)-phenyl(2)-propanols(3) (II). Doch war die Substanzmenge zu klein, um eine sichere Identifizierung durchzuführen. Bei der Wiederholung der Versuche konnte dieser Körper nicht mehr erhalten werden, und auch andere Versuche, durch die Wahl von neutralen Lösungsmitteln wie Essigester oder durch Anwendung von erhöhtem Wasserstoffdruck dazuzukommen, blieben erfolglos, teils weil kein Wasserstoff aufgenommen wurde, teils weil die Hydrierung zum Methylderivat führte.

Im Folgenden wurde nun versucht, von einer ganz andern Seite aus zum Ziele zu kommen: Die katalytische Hydrierung des Phenylcyanessigesters sollte zum β-Amino-α-phenyl-propionsäureester und die anschliessende Reduktion mit Natrium und Alkohol zu dem gesuchten Aminoalkohol führen.



Die Versuche misslangen, da bei der Hydrierung sowohl unter Atmosphärendruck wie unter erhöhtem Druck Ammoniak abgespalten wurde und die Reaktionsprodukte sich als stickstofffrei erwiesen. Es befand sich darunter auch Oxymethylenphenylessigester, der beim Versuch, das Semicarbazon darzustellen, direkt in das Carbamido(1)-phenyl(4)-pyrazolon(5) vom Smp. 226° überging [2]). Eine Hydrierung mit Zusatz von Phenylhydrazin führte zum Diphenyl(1,4)-pyrazolon(5) vom Smp. 198—199° [3]).

Um die Ammoniakabspaltung zu verhindern oder wenigstens zurückzudrängen, wurde nach den Angaben von *Mignonac* [4]) unter Ammoniakdruck gearbeitet. Bei diesen Versuchen wurde zwar die Cyangruppe zur Aminogruppe reduziert, der Ester aber ins Säure-

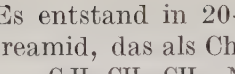
[1]) *Braun, Grabowsky, Kirschbaum*, B. **46**, 1281 (1913). Aminophenylpropan Sdp. bei 21 mm 104°, Benzoylderivat Smp. 85°.

[2]) *Börner*, C. **1900**, I 123, Smp. 228—230°.

[3]) *Wislicenus*, B. **20**, 2933 (1887), Smp. 195—196°.

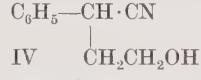
[4]) C. **1929**, I 1046, E. P. 282083.

amid verwandelt. Es entstand in 20-proz. Ausbeute das β-Amino-α-phenyl-propionsäureamid, das als Chlorhydrat (III) isoliert wurde.

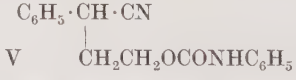


III

Gleichzeitig mit dieser Arbeit wurde versucht, ein Homologes des gesuchten Körpers, das Amino(1)-phenyl(2)-butanol(4), darzustellen. Die erste Stufe dafür bildete das Cyan(1)-phenyl(1)-propanol(3) (IV). Es entstand bei der Kondensation von Benzylcyanid und Aethylenchlorhydrin mit Natriumamid. Es konnte nur im Hochvakuum destilliert und auch so nicht völlig von nicht umgesetztem Benzylcyanid befreit werden, so dass Hydrierungsversuche, die zu dem oben erwähnten Aminoalkohol führen sollten, nur die normalen Reduktionsprodukte des Benzylcyanids ergaben. Über die Chlorcalciumverbindung und eine nochmalige Hochvakuumdestillation konnte schliesslich der Körper als farbloses Öl rein erhalten werden. Die Ausbeute sank aber infolge des nur etwa 30-proz. Umsatzes und wegen der starken Verharzungen bei der Reaktion und den Destillationen auf 6—7 %. Es gelang nicht, diese Ausbeute zu verbessern. Da die Reaktion einerseits unverändertes Ausgangsmaterial, andererseits grössere Harzmengen lieferte, wurde durch Änderung der Versuchsbedingungen nur das Verhältnis dieser beiden Komponenten verschoben, aber keine Vermehrung der Ausbeute des gesuchten Produktes erreicht. Weitere Hydrierungsversuche wurden daher aufgegeben. Zur Charakterisierung des Cyan-alkohols wurde das p-Nitrobenzoylderivat und mit Phenylisocyanat das Urethan (V) dargestellt.

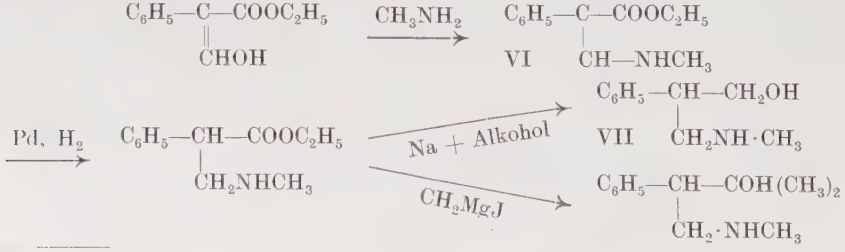


IV



V

In der folgenden Reaktionsreihe war vorgesehen, auf anderem Wege zu dem N-Methylderivat des Aminophenylpropanols zu kommen. In Analogie zu dem von *Wislicenus*[1]) dargestellten Anilid des Oxymethylen-phenylessigesters sollte dessen Methylaminoderivat dargestellt werden. Dieses würde durch Reduktion der Doppelbindung und der Carbäthoxylgruppe in das Methylamino(1)-phenyl(2)-propanol(3) (VII) oder durch eine Grignardreaktion in ein Homologes davon übergehen.



[1]) A. **413**, 248 (1917).

Die Darstellung des Methylamino-methylen-phenylessigesters (VI) aus Oxymethylenphenylessigester und flüssigem Methylamin gelang leicht. Der Körper krystallisierte aus wässerigem Alkohol in kleinen weissen Nadeln vom Smp. 48—49°. Sein Benzoylderivat (weisse Blättchen) schmolz bei 96—97°. Aber der Körper liess sich weder durch Palladium oder Nickel und Wasserstoff bei normalem und erhöhtem Druck noch durch Aluminiumamalgam reduzieren. Dieses an sich unerwartete Ergebnis hat seine Analogie darin, dass das Anilid des Oxymethylencamphers sich weder mit Nickel noch mit Palladium als Katalysator hydrieren lässt[1]), während der freie Oxymethylencampher leicht reduziert werden kann. Die eingeführte basische Gruppe scheint hier hemmend zu wirken. Bei der Behandlung des Methylaminomethylenphenylessigesters mit Natriumamalgam in essigsaurer Lösung und beim Versuch, Bromwasserstoff anzulagern, konnten nur Zersetzungsprodukte neben unveränderter Substanz isoliert werden. Der Körper nahm wohl auch etwas weniger als die berechnete Menge Brom auf, ein kristallisiertes Dibromid konnte aber nicht gefunden werden. Auch bei der Umsetzung mit Aethylmagnesiumbromid wurde kein neues Produkt gefunden. Der Methylaminomethylenphenylessigester erwies sich auch als säureempfindlich. Beim Versuch, mit 60-proz. Perchlorsäure ein Perchlorat darzustellen, krystallisierte ein Produkt aus, das sich als Methylaminperchlorat erwies.

Nachdem alle Reduktionsversuche, die im Bereich der Möglichkeit lagen, fehlgeschlagen hatten, wandte sich unser Interesse dem Oxymethylen-phenyl-acetaldehyd zu, der auf ähnlichem Wege in den Methylaminoalkohol übergeführt werden sollte.

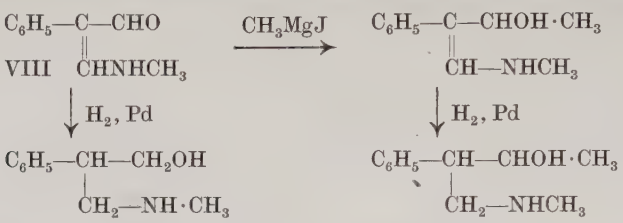
Rupe und *Knup*[2]) hatten gefunden, dass sich Anilin in erster Linie mit der Oxymethylengruppe des Oxymethylenphenylacetaldehyds verbindet. Um so mehr war das vom Methylamin zu erwarten, das doch weniger Neigung zur Bildung einer *Schiff*'schen Base hat als die aromatischen Amine.

In alkoholischer Lösung wurde der Methylamino-methylen-phenyl-acetaldehyd (VIII) dargestellt. Das braune Öl zeigte nur noch eine geringe Ferrichloridreaktion, ein Zeichen, dass die Oxymethylengruppe besetzt war. Der Körper konnte auch durch Hochvakuumdestillation nicht vollständig rein erhalten werden, so dass er direkt in sein Benzoylderivat, das in gelblichen Nadeln vom Smp. 87—88° krystallisierte, verwandelt wurde.

Es bestand nun auch hier die Möglichkeit, von diesem Körper auf zwei verschiedenen Wegen zu einem Aminoalkohol der gewünsch-

[1]) *O. Klemm*, unveröffentlichte Arbeit.
[2]) Helv. **10**, 302 (1927).

ten Konstitution zu gelangen: 1) durch direkte Hydrierung, 2) durch Reaktion mit einem Grignardsalz und nachherige Hydrierung.



Zuerst aber musste nach einer Verbesserung der Darstellung des Oxymethylenphenylacetaldehyds gesucht werden, da die Ausbeuten von *Rupe* und *Knup* nicht mehr erhalten werden konnten. Bei der Verseifung des Imids stellten sich Schwierigkeiten ein, indem ein Harz entstand, das sich aus Alkohol krystallisieren liess, den Smp. 138—139° zeigte und wahrscheinlich ein Kondensationsprodukt zweier Moleküle des Imids unter Austritt einer Imidgruppe war. Die Ausbeute an Aldehyd sank infolge der Entstehung dieses Nebenproduktes auf etwa die Hälfte der früher erzielten.

Dieses Harz entstand auch, wenn die Verseifung mit verdünnter Salz- oder Schwefelsäure in der Kälte durchgeführt und der gebildete Aldehyd statt durch Destillation mit Wasserdampf durch Ausäthern abgetrennt wurde. Etwas bessere Ausbeuten konnten dann dadurch erzielt werden, dass das Imid des Oxymethylenphenylacetaldehyds in wässeriger Suspension unter Erwärmen auf dem Wasserbad mit Kupferacetatlösung geschüttelt wurde, wobei sich direkt das Kupfersalz des Aldehyds bildete.

Die Schwierigkeiten der Verseifung legten auch den Gedanken nahe, das Imid durch eine weitere Hydrierung direkt in den entsprechenden Aminoalkohol überzuführen. Es wurden Versuche angestellt mit Palladiumkatalysator und mit Nickelkatalysator nach *Raney* unter einem Wasserstoffdruck von 100 Atm. Aber es konnte kein Hydrierungsprodukt erhalten werden.

Hier mussten die Arbeiten abgebrochen werden, und es stand keine Zeit mehr zur Verfügung, sich den Versuchen mit Methylaminomethylen-phenylacetaldehyd zuzuwenden.

Experimenteller Teil.

A. *Hydrierung des Benzoyloxymethylenbenzylcyanids.*

10 g Benzoyloxymethylenbenzylcyanid in 400 cm³ Eisessig wurden langsam zu 0,6 g Palladium[1]) in 50 cm³ Eisessig und 2 cm³ konz. Schwefelsäure unter Schütteln in Wasserstoff zugetropft. Die Wasserstoffaufnahme betrug in 24 Stunden 80—90 % der Theorie

[1]) Darstellung nach *Willstätter*, B. **54**, 123, 137 (1921).

(3 H_2). Der Eisessig wurde im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und zuerst sauer, dann alkalisch ausgeäthert. Der basische Teil (3—4 g) wurde der Destillation unterworfen. Von 86—87° ging unter 10,5 mm das Amino(1)-phenyl(2)-propan (I) über. Der schmierige Rückstand wurde mit Äther aus dem Kolben herausgelöst, wobei er krystallin wurde. Nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Wasser zeigte er den Smp. 89—90°. Für eine genauere Untersuchung war die Menge zu gering.

Die Analyse stimmte auf das O-Benzoylderivat des Amino(1)-phenyl(2)-propanol(3) (II).

Analyse 3,422 mg Subst. gaben 9,45 mg CO_2 und 2,12 mg H_2O
4,747 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N_2 (23°, 735 mm)
$C_{16}H_{17}O_2N$ Ber. C 75,25 H 6,72 N 5,49%
Gef. „ 75,32 „ 6,93 „ 5,52%

B. *Darstellung des β-Amino-α-phenyl-propionsäureamids.*

30 g Phenylcyanessigester wurden mit 30 g Nickelkatalysator in 200 cm³ absolutem Alkohol, der mit Ammoniak gesättigt war, unter 170—190 Atm. Wasserstoff- und 6 Atm. Ammoniakdruck bei 70—80° während 24 Stunden geschüttelt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und ausgeäthert. Aus dem Äther wurden geringe Mengen von neutralen und basischen Stoffen isoliert.

Nach dem Eindampfen der wässrigen Lösung blieb ein dickflüssiges, braunes Öl zurück, aus dem durch Aufnehmen in abs. Alkohol und Versetzen mit salzsaurem Äther das Chlorhydrat des β-Amino-α-phenylpropionsäureamids gefällt werden konnte (III). Das Chlorhydrat liess sich aus Alkohol und ein paar Tropfen Essigester umkrystallisieren. Es bildete kleine weisse Blättchen und zeigte den Smp. 250—251°. Beim Erwärmen mit Natronlauge wurde eine starke Ammoniakentwicklung festgestellt.

Analyse 3,886 mg Subst. gaben 2,325 mg H_2O und 7,68 mg CO_2
5,330 mg Subst. gaben 0,638 cm³ N_2 (23°, 741 mm)
$C_9H_{13}ON_2Cl$ Ber. C 53,85 H 6,53 Cl 17,68 N 13,97%
Gef. „ 53,90 „ 6,69 „ 17,49 „ 13,46%

C. *Darstellung des Cyan(1)-phenyl(1)-propanols(3)* (IV).

18,5 g Natriumamid wurden unter abs. Äther pulverisiert und in 300 cm³ Äther suspendiert. Unter Rühren wurden 50 g Benzylcyanid dazugetropft und ½ Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 38 g Äthylenchlorhydrin (110%) langsam dazugegeben. Die Reaktion ging unter Erwärmen vor sich, und das Gemisch wurde unter Kochsalzabscheidung allmählich heller und fest. Nach halbstündigem Erwärmen wurde mit Eiswasser gelöst und ausgeäthert. Durch Destillation unter 10 mm konnte der grösste Teil des unveränderten Benzylcyanids abgetrennt werden.

Schliesslich wurde bei der Destillation im Hochvakuum bei 0,005 mm bis 70° noch ein Vorlauf aufgefangen. Aber auch der nachfolgende Teil war nicht ganz frei von Benzylcyanid, sondern musste durch Verreiben mit Chlorcalcium in die Chlorcalciumverbindung übergeführt werden. Diese wurde, nachdem sie fest geworden war, mit Benzol gewaschen und mit verd. Sodalösung zersetzt. Das Produkt destillierte unter einem Druck von 0,013 mm bei 108—110° als farbloses Öl. Ausbeute 6—7 %. Bei der ersten Hochvakuumdestillation blieb im Kolben eine grössere Menge Harz zurück.

Analyse 5,481 mg Subst. gaben 14,995 mg CO_2 und 3,335 mg H_2O
5,530 mg Subst. gaben 0,419 cm³ N_2 (15,5°, 740 mm)
$C_{10}H_{11}ON$ Ber. C 74,49 H 6,88 N 8,70%
Gef. „ 74,61 „ 6,81 „ 8,73%

p-Nitrobenzoylderivat. Zu 3,2 g Phenyl-cyan-propanol in Pyridin wurden unter Eiskühlung 6 g p-Nitrobenzoylchlorid in wenig Äther gelöst gegeben. Das Gemisch blieb 12 Stunden stehen. Nach dem Zersetzen mit Eis, Ausäthern und Abdestillieren des Äthers blieb ein Rückstand, der aus Alkohol in rötlich-gelben Nadeln vom Smp. 77—78° krystallisierte.

Analyse 4,886 mg Subst. gaben 11,77 mg CO_2 und 2,02 mg H_2O
4,585 mg Subst. gaben 0,362 cm³ N_2 (20,4°, 744 mm)
$C_{17}H_{14}O_4N_2$ Ber. C 65,78 H 4,55 N 9,03%
Gef. „ 65,70 „ 4,63 „ 8,99%

Urethan. Äquimolekulare Mengen des Alkohols und von Phenylisocyanat wurden zusammengegeben. Nach kurzer Zeit krystallisiert bei Reiben mit einem Glasstab ein weisser Körper aus, der, aus wässrigem Alkohol umkrystallisiert, den Smp. 86—88° zeigte.

Analyse 3,815 mg Subst. gaben 10,19 mg CO_2 und 2,02 mg H_2O
4,284 mg Subst. gaben 0,381 cm³ N_2 (20,3°, 746 mm)
$C_{17}H_{16}O_2N_2$ Ber. C 72,82 H 5,76 N 10,00%
Gef. „ 72,85 „ 5,92 „ 10,16%

D. *Methylamino-methylen-phenylessigester* (VI).

125 g Oxymethylenphenylessigester und eine Ampulle mit 25 g Methylamin wurden in einer Fünfliterflasche, die mit einem Kork fest verschlossen war, in einer Mischung von Eis und Calciumchlorid gekühlt. Dann wurde durch Schütteln die Ampulle zerbrochen. Die Reaktion ging unter starker Erwärmung vor sich. Nach 12stündigem Stehen wurde das Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen, getrocknet und destilliert. Zuerst ging eine kleine Menge Phenylessigester und Oxymethylenphenylessigester über. Unter 11 mm destillierte dann das Methylaminderivat bei 168–169°. Das gelbe Öl wurde beim Stehen fest und krystallisierte aus Wasser und Alkohol

in weissen Nadeln vom Smp. 48—49°. Ausbeute 80—100 g = 60—75 %. Mit kleinern Ansätzen wurden die Ausbeuten etwas besser.

Analyse 5,264 mg Subst. gaben 13,495 mg CO_2 und 3,435 mg H_2O
6,691 mg Subst. gaben 0,409 cm³ N_2 (21°, 735 mm)
$C_{12}H_{15}O_2N$ Ber. C 70,20 H 7,37 N 6,83%
Gef. „ 69,92 „ 7,30 „ 6,86%

Das Benzoylderivat wurde in Pyridin dargestellt. Es krystallisierte aus Alkohol und Wasser in weissen Blättchen vom Smp. 96—97°.

Analyse 3,485 mg Subst. gaben 9,40 mg CO_2 und 1,96 mg H_2O
7,877 mg Subst. gaben 0,313 cm³ N_2 (23°, 740 mm)
$C_{19}H_{19}O_3N$ Ber. C 73,75 H 6,19 N 4,53%
Gef. „ 73,56 „ 6,29 „ 4,46%

E. *Methylamino-methylen-phenylacetaldehyd* (VIII).

5 g Oxymethylenphenylacetaldehyd wurden in 5 cm³ abs. Alkohol gelöst und langsam unter Kühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung mit 3,1 g einer 33-proz. Alkoholischen Methylaminlösung versetzt. Nach 12stündigem Stehen schied sich beim Aufnehmen in Äther eine kleine Menge eines ätherunlöslichen Harzes aus. Nach dem Abdestillieren des getrockneten Äthers wurde als Rückstand ein braunes, dickflüssiges Öl erhalten, das auch im Hochvakuum nicht ganz unzersetzt destillierte. Es wurde zur Reinigung direkt in Pyridin in sein Benzoylderivat übergeführt, das aus wenig Alkohol in gelblichen Nadeln vom Smp. 97—98° krystallisierte. Ausbeute bezogen auf Oxymethylenphenylacetaldehyd 36 %.

Analyse 3,054 mg Subst. gaben 8,64 mg CO_2 und 1,58 mg H_2O
7,653 mg Subst. gaben 0,367 cm³ N_2 (19,5°, 740 mm)
$C_{17}H_{15}O_2N$ Ber. C 76,95 H 5,70 N 5,28%
Gef. „ 77,16 „ 5,78 „ 5,45%

Zusammenstellung der Resultate.

I. Hydrierung der beiden Oxymethylencampherbenzoate.

A. Hydrierung mit Nickel und Wasserstoff.

1. Aufklärung des Reaktionsverlaufs, Methylcampherbildung.
2. Darstellung eines neuen Methylcampheroxims und dessen Verseifungsproduktes: Methylcampholensäurenitril.
3. Untersuchung der Abhängigkeit der spez. Drehung des Methylcamphers vom Lösungsmittel.

B. Hydrierung mit Palladium und Wasserstoff.

1. Darstellung des β-Benzoylcampherylcarbinols.
2. Darstellung des β-Campherylcarbinols.
3. Darstellung des β-Benzoylcampherylcarbinols durch Benzoylierung des β-Campherylcarbinols.
4. Darstellung des β-Benzoylcampherylcarbinols durch Hydrierung des α-Benzoyloxymethylencamphers.
5. Isolierung einer kleinen Menge β-Benzoylcampherylcarbinol durch fraktionierte Krystallisation des Benzoates des aus Oxymethylencampher direkt erhaltenen Campherylcarbinols.

II. Versuche zur Darstellung von Aminoalkoholen der Ephedrinreihe.

A. Hydrierung des Benzoyloxymethylenbenzylcyanids.

1. Bildung des Amino(1)-phenyl(2)-propans.
2. Darstellung des O-Benzoyl-amino(1)-phenyl(2)-propanols(3).

B. Hydrierung des Phenylcyanessigesters.

1. Aufklärung des Reaktionsverlaufs.
2. Darstellung des Amino-phenyl-propionsäureamids.

C. 1. Darstellung des Cyan(1)-phenyl(1)-propanols(3).

2. Darstellung des p-Nitrobenzoylderivats von C 1.
3. Darstellung des Urethans aus C 1 und Phenylisocyanat.

D. Versuche mit Oxymethylen-phenylessigester.

1. Darstellung des Methylamino-methylen-phenyl-essigesters.
2. Darstellung des Benzoylderivats von 1.

E. Darstellung des Methylamino-methylen-phenyl-acetaldehyds.

Curriculum vitae.

Ich, Max Lenzlinger, wurde am 25. August 1908 in St. Gallen geboren als Sohn des Alois Lenzlinger, Bahnbeamter, von St. Gallen, und dessen Gattin Hildegard geb. Walser.

Ich besuchte die Primarschule und die realistische Abteilung des Gymnasiums an der Kantonsschule in St. Gallen. Im Frühling 1928 erwarb ich dort das Maturitätszeugnis und hatte dann während eines halben Jahres Militärdienst zu leisten. Im Herbst 1928 immatrikulierte ich mich an der Universität München, um dort Chemie zu studieren. Darauf bezog ich im Frühling 1930 die hiesige Universität. Im Dezember 1931 bestand ich das anorganische, im Sommer 1933 das organische Vorexamen. Dann begann ich unter der Leitung des Herrn Prof. Dr. H. Rupe als dessen Privatassistent die vorliegende Arbeit.

Im W. S. 1932/33 war ich unter Herrn Prof. Rupe Assistent in der Experimentalvorlesung für organische Chemie. Seit dem Sommer 1935 bin ich Lehrassistent in der organischen Abteilung der hiesigen chemischen Anstalt. — Meine Teilexamina in Mineralogie (Juni 1933), Physik (Dezember 1935) und physikalische Chemie (April 1936) bestand ich bei den Herren Professoren M. Reinhard, A. Hagenbach und A. L. Bernoulli. Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Praktika folgender Herren Professoren und Dozenten:

in München: K. Fajans, B. Gossner, O. Hönigschmid, W. Prandtl, E. Rüchardt, H. Wieland;

in Basel: A. Baumgarten, A. L. Bernoulli, F. Bürki, S. Edlbacher, H. Erlenmeyer, F. Fichter, H. Fischer, P. Häberlin, A. Hagenbach, H. Hunziker, F. Leuthardt, M. Reinhard, P. Ruggli, H. Rupe, H. Schmalenbach, G. Senn, H. Veillon, M. Wehrli, G. Wolff.

Allen diesen Herren bin ich zu grossem Dank verpflichtet. Mein besonderer Dank aber gebührt meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. H. Rupe, für seine vielen Bemühungen, Ratschläge und Anregungen.